

Incidensen af tertiær hyperparatyroidisme efter nyretransplantation

Stud.med. Tomas Nielsen, overlæge Kim T. Brixen & overlæge Bente Jespersen

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M og Nefrologisk Afdeling Y

Resume

Introduktion: Tertiær hyperparatyroidisme (3°HPT) er en tilstand med autonom sekretion af parathyroideahormon (PTH) forudgået af sekundær hyperparatyroidisme og ses hos patienter med kronisk nyresvigt. Sværere tilfælde behandles med paratyroidektomi (Ptx). Formålet med undersøgelsen var at afdække incidensen af 3°HPT og deraf følgende Ptx blandt patienter, der var blevet behandlet med nyretransplantation (Tx). Desuden ønskede vi at afdække faktorer, der prædikterede udvikling af 3°HPT, og prognose.

Materiale og metoder: Undersøgelsen omfattede 189 konsekutive patienter, der var blevet behandlet med Tx på Odense Universitetshospital i perioden fra den 1. januar 2000 til den 31. december 2004. 3°HPT definerede vi som mindst en forhøjet P-PTH samtidig med forhøjet S-Ca²⁺. Forhøjet S-Ca²⁺ defineredes som mindst fem konsekutive, forhøjede målinger i perioden fra 14 dage til seks måneder efter Tx.

Resultater: I alt 106 patienter (60%) fik hyperkalcæmi, og 59 patienter (39%) fik 3°HPT efter Tx. Heraf blev 13 patienter (22%) paratyroidektomeret. Diabetes mellitus (DM) type-1 øgede risikoen for 3°HPT signifikant. Den mediane varighed fra Tx til Ptx var 223 (spændvidde: 33-911) dage. Patienter med 3°HPT, som blev behandlet uden Ptx, havde en median varighed af hyperkalcæmi på 37 måneder.

Konklusion: 3°HPT forekom hos ca. en tredjedel af de nyretransplanterede patienter, og DM type-1 øgede risikoen herfor. Uden Ptx var der mulighed for regression af 3°HPT selv efter flere års forløb.

Hyperparatyroidisme (HPT) er en tilstand med hyperaktivitet i det paratyroide væv med forhøjet produktion af parathyroideahormon (PTH). Man inddeler HPT i primær, sekundær og tertiær HPT (3°HPT) [1]. PTH er hovedansvarlig for reguleringen af P-Ca²⁺, der holdes inden for snævre grænser. Hypokalcæmi er således stimulus til syntese og sekretion af PTH [2]. Reguleringen sker via en Ca²⁺-sensing-receptor (CaSR), der findes på hovedcellerne i gl. parathyroidea [3].

Når den glomerulære filtrationsrate (GFR) aftager ved kronisk nyresvigt, ophobes der fosfat i kroppen, idet den renale udskillelse nedsættes. Hyperfosfatæmi inducerer hypokalcæmi, idet ligevægten $\text{Ca}^{2+} + \text{HPO}_4^{2-} \leftrightarrow \text{CaHPO}_4$ forskydes mod højre [2]. Den følgende stigning i PTH øger ekskretionen af fosfat, hvorved fosfatophobningen i hvert fald i starten kompenseres. Når GFR aftager yderligere, vil stigningen i PTH navnlig føre til frigivelse af fosfat fra knoglerne og der-

med til forværring af hyperfosfatæmien [4]. Endvidere tyder det på, at hyperfosfatæmi uafhængigt af P-Ca²⁺ kan stimulere PTH-sekretionen hos nyresyge patienter [2].

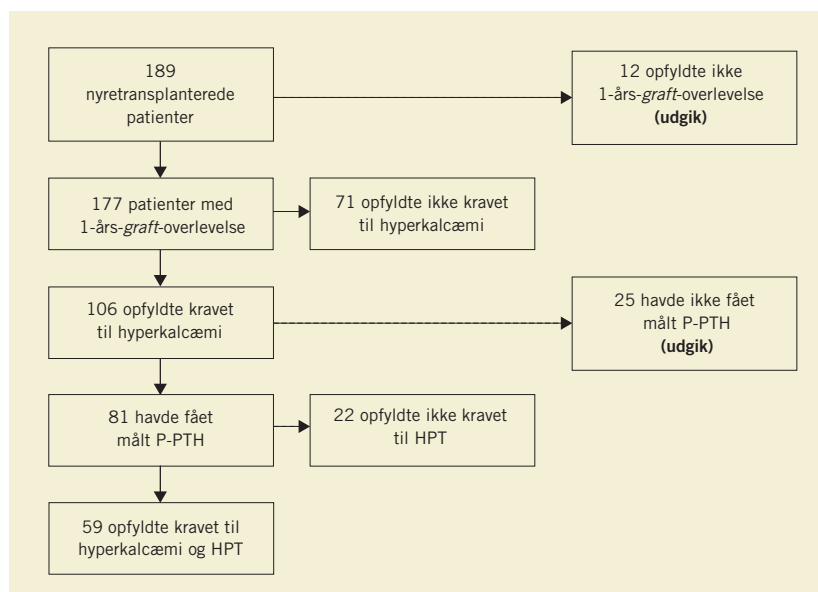
Hyperfosfatæmi virker også hæmmende på den renale hydroxylering af D-vitamin, og ved GFR under 30 ml/min forekommer der yderligere et fald i syntesen af 1-OH-D-vitamin pga. den nedsatte nefronmasse. Den nedsatte produktion af aktivt D-vitamin reducerer calciumabsorptionen fra tarmen og medfører hypokalcæmi [4]. Aktivt D-vitamin er også vigtigt for reguleringen af PTH, idet parathyroideaceller har D-vitamin-receptorer (VDR), der virker hæmmende på PTH-geneexpression og celleproliferation [2]. Hos patienter med kronisk nyresvigt har man desuden fundet, at antallet af VDR er nedsat [5]. Det nedsatte niveau af D-vitamin og antal VDR er således vigtige faktorer for manglende hæmning af proliferation af gl. parathyroidea. Man har også fundet et nedsat antal CaSR hos patienter med sekundær HPT. Således skal der et højere niveau af P-Ca²⁺ til at hæmme PTH-niveauet. Dette er ligeledes en medvirkende faktor i celleproliferationen [5]. Alt i alt bliver resultatet ved kronisk nyresvigt sekundær HPT med lavt calcium og højt PTH. Længerevarende forstyrrelser i calciumstofskiftet kan medføre, at hyperparatyroidismen bliver refraktær trods normalisering af plasmacalcium, -fosfat og serum-1,25-(OH)₂-D-vitamin [6]. I visse tilfælde udvikles dette til en tilstand med autonom PTH-sekretion medførende hyperkalcæmi. Dette betegnes 3°HPT [7]. Ved Tx indsættes en nyre, der kan respondere på selv en let forhøjet autonom PTH-sekretion med hyperkalcæmi og hypofosfatæmi til følge.

Histologiske undersøgelser af gl. parathyroidea fra patienter med 3°HPT viser helt overvejende hyperplasi af alle fire kirtler, evt. nodulær hyperplasi og kun i få tilfælde et adenom [8]. De præcise mekanismer, der fører til den autonome produktion, er endnu uafklarede, men flere forhold har formentlig betydning. Hvis antallet af parathyroideaceller overstiger et vist niveau, synes feedbackmekanismerne ikke længere at kunne hæmme PTH-sekretionen tilstrækkeligt. Langvarig reduktion af serum-1,25-(OH)₂-D-vitamin menes også at have betydning, idet 1,25-(OH)₂-D-vitamin nedregulerer expressionen af protoonkogener, der er involveret i reguleringen af parathyroideacellernes proliferation [6].

Behandlingen af 3°HPT hos en dialysepatient vil ofte være paratyroidektomi (Ptx). Det er imidlertid uafklaret om, og i givet fald hvornår, Ptx bør foretages ved 3°HPT efter Tx. Andre årsager til hyperkalcæmi hos en nyretransplanteret patient kan være malign eller granulomatøs sygdom [9], øget knogleabsorption pga. immobilisering, behandling med glukokortikoider eller overbehandling med calcium og D-vitamin [10]. Formålet med denne undersøgelse var at afdække

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Figur 1. Fordelingen af hyperkalcæmi og hyperparatyroidisme (HPT) blandt de nyretransplanterede patienter. PTH: parathyroideahormon.



incidensen og prognosen ved 3°HPT efter Tx, herunder forekomsten af Ptx. Desuden ønskede vi at afdække faktorer, der prædikterede udvikling af tertiær 3°HPT.

Materiale og metoder

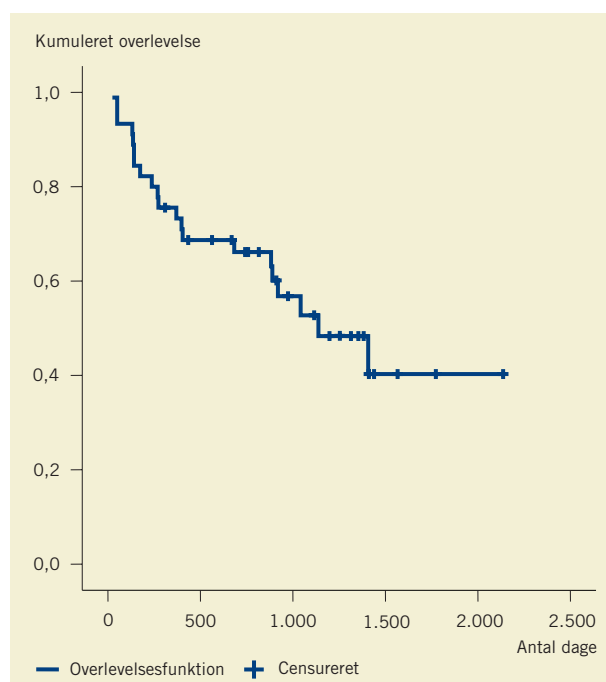
Undersøgelsen omfattede i alt 189 konsekutive patienter, der i perioden fra den 1. januar 2000 til den 31. december 2004 gennemgik Tx på Odense Universitetshospital og havde en *graft*-overlevelse på mindst 12 måneder. En række kliniske og biokemiske data blev registreret ved gennemgang af patientjournalerne og registreret i en database. Det var bl.a. oplysninger om køn, alder, nyresygdom, P-PTH, S-Ca²⁺ og P-fosfat umiddelbart før Tx m.fl. Vi definerede 3°HPT som mindst en forhøjet P-PTH samtidig med forhøjet S-Ca²⁺. Forhøjet S-Ca²⁺ blev defineret ved mindst fem konsekutive, forhøjede målinger i perioden fra 14 dage til seks måneder efter Tx. S-Ca²⁺ definerede vi som værende normaliseret, når der forelå mindst fem konsekutive, normale målinger over en periode på mindst en måned. Data blev opgjort pr. 10. marts 2006. Projektet er godkendt af datatilsynet (J.nr. 2006-41-6669).

Statistik

Kontinuerte data blev sammenlignet med uparret t-test, og nominale data blev sammenlignet med Fishers eksakte test. Varigheden af hyperkalcæmi blev vurderet ved hjælp af overlevelsstatistik (Kaplan-Meier). p-værdier under 0,05 blev anset for at være statistisk signifikante.

Resultater

Blandt 189 nyretransplanterede patienter opfyldte 177 kravet om et års *graft*-overlevelse (Figur 1). I alt 12 patienter måtte udgå (fire døde, og hos otte ophørte graftfunktionen inden for det første år af anden årsag). Det svarer til en etårsmortalitet



Figur 2. Kaplan-Meier-overlevelseskurve. Varigheden af hyperkalcæmi blandt patienter, der havde tertiær hyperparatyroidisme og ikke gennemgik paratyroidektomi. Den mediane varighed var 1.138 dage (standard error: 258 dage).

på 2,1% og en etårsgraftoverlevelse på 94%. I alt 106 patienter havde hyperkalcæmi inden for perioden 14 dage til seks måneder efter transplantationen. Blandt disse havde 25 ikke samtidig fået målt P-PTH og måtte derfor udgå (Figur 1). I alt 59 patienter opfyldte vores krav for 3°HPT. Blandt disse blev 13 patienter paratyroidektomeret efter Tx, og der gik mediant 223 (spændvidde 33-911) dage fra Tx til Ptx. På opgørelses-tidspunktet var to af de paratyroidektomerede patienter (15%)

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 1. Sammenligning af nyretransplanterede patienter, som fik hhv. ikke fik tertiær hyperparatyroidisme. Data vises som middelværdien og standarddeviation.

Variabel	Patienter med 3 ^o HPT	Patienter uden 3 ^o HPT	p
Alder ved Tx (år)	41,3 ± 15,0	40,0 ± 17,0	0,63
Alder ved første dialyse (år)	37,8 ± 15,8	35,5 ± 16,7	0,43
Tid siden første dialyse (år)	3,8 ± 3,7	4,9 ± 6,4	0,22
Prætransplanterisk S-Ca ²⁺ (mmol/l)	1,28 ± 0,08	1,24 ± 0,09	0,009
Prætransplanterisk P-fosfat (mmol/l)	1,76 ± 0,41	1,70 ± 0,40	0,37
Prætransplanterisk S-kreatinin (μmol/l)	718 ± 223	693 ± 233	0,52
Prætransplanterisk P-PTH (pmol/l)	50,1 ± 55,0	15,5 ± 21,0	0,002

3^oHPT = tertiær hyperparatyroidisme; Tx = nyretransplantation; PTH = parathyroideahormon.

Tabel 2. Den relative risiko for udvikling af tertiær hyperparatyroidisme hos nyretransplanterede patienter.

Variabel	Relativ risiko for 3 ^o HPT	p
<i>Køn</i>		
Mand		0,73
Kvinde		
<i>Transplantationsnummer</i>		
1. transplantation	1,08	0,47
≥ 2. transplantation	0,82	
<i>Donortype</i>		
Levende donor	0,57	0,07
Nekrodonor	1,24	
<i>Primær sygdom</i>		
DM type-1	1,76	0,03
Ikke-DM type-1	0,59	
Polycystisk nyresygdom	0,74	0,63
Ikkepolycystisk nyresygdom	1,18	
Glomerulonefritis	1,10	0,70
Ikkeglomerulonefritis	0,94	

3^oHPT = tertiær hyperparatyroidisme; DM = diabetes mellitus.

hypokalcæmiske og to (15%) var fortsat hyperkalcæmiske, mens resten (69%) var normokalcæmiske. 31% fik brug for intravenøst givet (i.v.) calcium efter Ptx, og et halvt år efter Ptx havde 77% af de paratyroidektomerede patienter fortsat behov for behandling med alfacalcidol. Blandt patienterne, der havde 3^oHPT og ikke var behandlet med Ptx, var 47% blevet normokalcæmiske på opgørelsestidspunktet. Den mediane varighed af hyperkalcæmi var 37 måneder (**Figur 2**).

Før Tx var S-Ca²⁺ og P-PTH signifikant højere hos patienter, der fik 3^oHPT, end hos de øvrige patienter (**Tabel 1**). Tilsvarende forekom diabetes mellitus (DM) type-1 signifikant hyppigere blandt patienter, der fik 3^oHPT (**Tabel 2**). Endelig var der en tendens til, at transplantation med en nekronyre øgede risikoen for 3^oHPT (p = 0,07).

Diskussion

Resultaterne af vores undersøgelse bekræfter, at hyperkalcæmi og 3^oHPT forekommer overordentlig hyppigt efter Tx. I alt 58% fik således hyperkalcæmi. Vores fund er i overensstemmelse med resultaterne af tidligere studier. *Lewin* [10] har således i et *review* opgjort risikoen for hyperkalcæmi efter Tx til at være 8,5-65%, hvor vi fandt en forekomst på 58%. Den

store spændvidde skyldes sandsynligvis forskellige definitioner af hyperkalcæmi i forskellige studier. Vi valgte at se bort fra de første 14 dage efter tx, idet man så med sikkerhed kunne se bort fra hyperkalcæmi forårsaget af behandling med D-vitamin og calciumtilskud frem til transplantationstidspunktet. Vi har ikke registreret, om patienterne har været i behandling med calcium- og D-vitamin-tilskud før eller efter Tx, men det er praksis, at disse stoffer seponeres på transplantationstidspunktet.

I alt 59 patienter opfyldte vores kriterier for 3^oHPT. Det svarer til, at 39% af de patienter, der blev behandlet med Tx, fik 3^oHPT. Dette er markant højere end de ca. 8%, som man i andre opgørelser er nået frem til [8]. Vi definerede 3^oHPT som forhøjet P-PTH samtidig med forhøjet S-Ca²⁺ inden for det første halve år efter Tx, mens de øvrige opgørelses diagnostiske kriterier ikke fremgik. I vores undersøgelse blev 13 patienter (7%) paratyroidektomeret. Dette stemmer overens med opgørelsen af *Lewin* [10], som fandt, at 1,6-20% af de nyretransplanterede patienter senere ville gennemgå Ptx.

Andre har fundet en sammenhæng mellem dialysevarigheden og risikoen for udvikling af 3^oHPT [11]. Vi fandt ikke nogen sammenhæng i forhold til tiden siden første dialyse. Patienternes samlede dialysetid havde været en mere relevant parameter, da nogle patienter i lange perioder havde en fungerende transplanteret nyre, men det var desværre ikke muligt at indhente præcise oplysninger om den samlede dialysetid. Vi konkluderer, at hyperkalcæmi og 3^oHPT forekom hos hhv. 60% og 39% af patienterne efter Tx. I alt 7% af de nyretransplanterede patienter gennemgik Ptx, og der gik median 223 dage fra Tx til Ptx. Den mediane tid til normokalcæmi hos patienter, som havde 3^oHPT og ikke blev behandlet med Ptx, var 37 måneder. Således blev en del af de ikkeparatyroidektomerede patienter normokalcæmiske efter flere års hyperkalcæmi. Risikoen for 3^oHPT var øget hos patienter med DM type-1.

Korrespondance: *Tomas Nielsen*, Rødegårdsvej 63, 2. tv., DK-5000 Odense C. E-mail: tomasnielsen@hotmail.com

Antaget: 31. maj 2007
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelser: En stor tak til lægesekretær *Rikke Povelsen*, Nefrologisk Afdeling Y, Odense Universitetshospital, for hjælp under hele projektet.

Litteratur

1. Taniagra ED. Hyperparathyroidism. *Am Fam Physician* 2004;69:333-9.
2. Fuleihan GEH. Parathyroid hormone secretion and action. *UpToDate Online* v13.3, 20. jul 2005 [Citeret 3. januar 2006]. www.utdol.com/application/topic.asp?file=minmetab/21591&type=A&selectedTitle=1~62 /jan 2000.
3. D'Amour P. Circulating PTH molecular forms: what we know and what we don't. *Kidney Int Suppl* 2006;70:S29-33.
4. Rose BD, Henrich WL. Pathogenesis of renal osteodystrophy. *UpToDate Online* v13.3, 3. sep 2005 [Citeret 3. januar 2006]. www.utdol.com/application/topic.asp?file=renfail/5952&type=A&selectedTitle=1~45 /jan 2007.
5. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T et al. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000;58:1980-6.
6. Indridason OS, Quarles LD. Tertiary hyperparathyroidism and refractory secondary hyperparathyroidism. I: Favus MJ, red. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4. udg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:198-202.
7. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000;343:1863-75.
8. Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Tertiary hyperparathyroidism: Histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004;139:974-7.
9. Soleimani SM. Post kidney transplant hypercalcemia. *Shiraz E-Medical Journal* [Online tidsskrift]. Okt. 2001;2. [Citeret 3. januar 2006]. <http://pearl.sums.ac.ir/semj/vol2/oct2001/postrentxhca.htm> /jan 2007.
10. Lewin E. Involution of the parathyroid glands after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:363-71.
11. Mourad M, Malaise J, Chautems RC et al. Early posttransplant calcemia as a predictive indicator for parathyroidectomy in kidney allograft recipients with tertiary hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2000;32:437-40.

Kompetenceanvendelse hos ambulancebehandlere vurderet med ny elektronisk ambulancejournal

Stud.med. Martin Rostgaard-Knudsen,
reservelæge Michael Kanstrup Dahl, gruppeleder Klaus Larsen,
kontraktchef Torben Christensen & R&D manager John Gade

Region Nordjylland, Anæsthesien, IT-Sundhed, Aalborg,
Falck A/S, Aalborg, og
Judex A/S, Aalborg

Resume

Introduktion: For at imødekomme voksende krav om dokumentation og kvalitetssikring har man udviklet en elektronisk ambulancejournal – amPHI. I nærværende artikel præsenteres data fra et pilotstudie, hvori man har undersøgt, hvor ofte ambulancebehandlere benytter deres kompetencer.

Materiale og metoder: Som pilotstudie blev amPHI installeret og testet i en ambulance i en periode på 21 måneder. Data blev registreret på en computer i ambulancen via en berøringsfølsom skærm. Kommunikation mellem ambulancen og hospitalet foregik gennem et specielt sikret netværk baseret på GSM-mobiltelefonnetværket.

Resultater: amPHI blev anvendt på 674 kørsler ud af 830 (81%) i hele pilotstudiet. Seksogtyve ud af 31 kompetencer blev anvendt mindre end ti gange om året pr. ambulancebehandler. Tre af disse kompetencer: maskeventilation, hjerte-lunge-redning (HLR) og sugning er teknisk svære og rutinekrævende.

Konklusion: Den initiale behandling er af stor vigtighed for patientens prognose. Det er derfor nødvendigt at sikre en sufficient kompetencevedligeholdelse for ambulancebehandlere. amPHI kan her være et meget nyttigt redskab. Vigtige og sommetider livreddende kompetencer som maskeventilation, HLR og sugning blev anvendt i et meget begrænset omfang. Det er vigtigt, at disse kompetencer vedligeholdes på anden vis. Ambulancepersonalet var tilfreds med amPHI og fandt det nemt at bruge.

Den præhospitale indsats er i de senere år kommet langt mere i fokus end tidligere. Dette skyldes i høj grad den tiltagende centralisering og specialisering i sundhedsvæsenet, hvilket medfører en øget afstand fra skadested til behandlende instans [1]. Det har gennem flere studier vist sig, at varigheden fra ulykke til behandling er af stor vigtighed for prognosen. Bedst beskrevet er nok *golden hour* for den multitraumatiserede patient, hvor der er en direkte sammenhæng mellem hurtig diagnosticering/behandling og mortalitet [2]. Det samme er gældende for akut lungeemboli, hvor mortaliteten stiger markant inden for den første time efter symptomdebut [3]. Evidensen for den hurtige diagnostik og behandling af det akutte koronarsyndrom er ligeledes fasttømret [4-6].

I erkendelse af øget transporttid synes det at være rationelt at styrke den initiale behandling, der traditionelt varetages af ambulancepersonale. Det er derfor vigtigt, at ambulancepersonalets faglige niveau til stadighed optimeres, og eventuelle nye kompetencer indføres.

Ifølge bekendtgørelse nr. 1039 af 24. november 2000 om planlægning af den præhospitale indsats og uddannelse af ambulancepersonale m.v. standardiseres og udbygges uddannelsen af ambulancepersonale [7]. Der indføres herved tre definerede kompetenceniveauer: henholdsvis ambulanceassistent, ambulancebehandler og ambulancebehandler med særlig kompetence (**Tabel 1**). Sidstnævnte må også anvende betegnelsen paramediciner jf. Det Nationale Råd for Præhospital Udvikling.

Ligeledes bør den præhospitale indsats naturligvis løbende evalueres og optimeres i alle led fra alarmering til modtagelse på sygehuset. I Region Nordjylland har dette bl.a. ført til indførelsen af interaktiv dataregistrering i form af den elektroniske ambulancejournal amPHI.